

整合应激反应在中枢神经系统疾病中的研究进展

兰艾丽, 刘 刚, 吴超然, 廖 红*

(中国药科大学新药筛选与药效评价中心, 多靶标天然药物全国重点实验室, 南京 210009)

摘 要 整合应激反应是真核细胞受到细胞内外刺激后产生的适应性反应。整合应激反应激活后会抑制大部分蛋白的翻译, 但会促进某些特定蛋白的翻译, 以应对复杂的细胞微环境变化。大量研究发现, 在多种神经系统疾病中, 整合应激反应可以被疾病相关细胞应激信号所激活, 并通过学习和记忆巩固、髓鞘再生、突触可塑性等过程参与疾病的发生与发展。本文总结了整合应激反应在中枢神经系统疾病中的作用、机制和可能的药物靶点, 探讨了药理学手段调节整合应激反应在治疗中枢神经系统疾病的潜力, 以期能够对中枢神经系统疾病的病理研究和药物开发提供参考。

关键词 阿尔茨海默病; 缺血性卒中; 创伤性脑损伤; 整合应激反应; 整合应激调节剂

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2024)02-0194-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023112302

引用本文 兰艾丽, 刘刚, 吴超然, 等. 整合应激反应在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(2): 194–201.

Cite this article as: LAN Aili, LIU Gang, WU Chaoran, *et al.* Research progress of integrated stress response in central nervous system diseases[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(2): 194–201.

Research progress of integrated stress response in central nervous system diseases

LAN Aili, LIU Gang, WU Chaoran, LIAO Hong*

New Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation Center, State Key Laboratory for Multi-target Natural Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Integrated stress response is an adaptive response produced by eukaryotic cells after intracellular and extracellular stimulation. The activation of integrated stress response inhibits the translation of most proteins, yet it can promote the translation of certain proteins to cope with complex cellular microenvironment changes. A large number of studies have found that in a variety of nervous system diseases, the integrated stress response can be activated by stress signals of disease-related cells and participates in the occurrence and progression of diseases through processes such as learning and memory consolidation, myelin regeneration and synaptic plasticity. This article summarizes the role, mechanism and possible drug targets of integrated stress response in central nervous system diseases and discusses the potential of pharmacological methods to regulate integrated stress response in the treatment of central nervous system diseases, in order to provide reference for pathological research on and drug development for central nervous system diseases.

Key words Alzheimer's disease; ischemic stroke; traumatic brain injury; integrated stress response; modulators of integrated stress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82073831, No.82372577)

整合应激反应 (integrated stress response, ISR) 是真核细胞受到细胞内外刺激后产生的一系列生理和病理反应。细胞所受的刺激主要为 4 类刺激, 分别为缺血缺氧和错误折叠蛋白积累的刺激、病毒

收稿日期 2023-11-23 *** 通信作者** Tel: 025-83271043 E-mail: hliao@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82073831, No.82372577)

感染、氨基酸剥夺以及血红素缺乏等^[1]。缺血缺氧和错误折叠蛋白积累等激活 PKR 样内质网激酶 [protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase, PERK]、病毒感染则激活双链 RNA 依赖性蛋白激酶 (protein kinase R, PKR)、氨基酸剥夺和血红素缺乏则分别激活一般性调控阻遏蛋白 2 (general control nonderepressible 2, GCN2) 和血红素调节抑制剂 (heme-regulated inhibitor, HRI), 这 4 种激酶的激活都会使 ISR 的核心真核翻译起始因子 2 的 α 亚基 (eukaryotic initiation factor 2 alpha, eIF2 α) 发生磷酸化^[2]。eIF2 α 磷酸化将抑制蛋白翻译起始所需的真核起始因子 2B (eukaryotic translation initiation factor 2B, eIF2B) 的 GDP/GTP 交换功能, 从而抑制蛋白质合成, 减少蛋白质合成所消耗的能量, 进而为细胞存活保存能量^[3]。另一方面, ISR 激活后, 与应激相关的基因会被优先翻译。这些基因有一个共同特征, 即存在一个或多个上游开放阅读框 (upstream open reading frame, uORF), 这些 uORF 在生理条件下会抑制下游编码序列的翻译。当 eIF2 α 磷酸化后, uORF 的抑制作用被解除, 下游的编码序列得以翻译。这些被优先合成的蛋白质, 如 ATF4, 往往与细胞稳态和存活密切相关^[4]。总之, ISR 的激活能够通过降低能量消耗并增加应激相关分子的表达来促进细胞存活。然而, 强烈且持续的 ISR 激活也会由于大量蛋白合成的缺乏导致细胞凋亡^[5]。这表明, 在正常和病理状态下 ISR 在维持细胞稳态中扮演了重要的角色。

众所周知, 蛋白质的正常合成对于维持细胞的结构和功能起着重要的作用。在神经系统中, 蛋白质的合成同样广泛影响神经细胞的结构和功能, 如: 神经元内蛋白质合成障碍将影响神经元正常结构、突触可塑性、神经元兴奋性和信息传递等^[6]; 小胶质细胞内的蛋白合成受阻将影响细胞吞噬修剪突触、凋亡细胞清除、免疫监测和病原体防御等^[7]; 星形胶质细胞内的蛋白合成受阻将影响血脑屏障完整性、星形胶质细胞-血管相互作用相关的通道、转运蛋白、受体和酶等^[8]; 少突胶质细胞中的蛋白合成障碍将影响细胞中髓鞘相关蛋白合成 [如髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP)、髓鞘相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG) 和髓鞘 OLG 糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)] 以及少突胶质细胞髓鞘化等^[9]。这些研究

表明 ISR 可能通过影响蛋白质合成来调节神经细胞的功能。有研究发现 eIF2 α 的磷酸化对于长期突触可塑性和记忆巩固相关基因的表达具有非常关键的作用^[10]。ISR 通过调节 NR2B、pro-BDNF、BDNF 等蛋白的表达, 从而影响突触可塑性及认知功能^[11]。许多研究表明 ISR 激活发生在多种中枢神经系统疾病中, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)^[12]、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)^[13]、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)^[14]、创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI)^[15] 以及缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS)^[16] 等。ISR 的持续激活会长期抑制蛋白翻译, 并促进应激相关蛋白表达, 引起细胞凋亡, 进而参与神经退行性疾病的发生发展^[17]。同时, 抑制 ISR 的持续激活能够减轻神经变性^[18]。这些研究表明 ISR 或者 eIF2 α 有望成为治疗中枢神经系统疾病的新靶点。因此, 本文综述了 ISR 在中枢神经系统疾病中的调节作用以及药物研究, 期望为中枢神经系统疾病的治疗提供新的理论基础和研究方向。

1 整合应激反应在中枢神经系统疾病的作用

1.1 整合应激反应与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (AD) 是一种神经退行性疾病, 以细胞外聚集 β 淀粉样蛋白 (A β) 斑块和细胞内过度磷酸化 Tau 蛋白形成神经纤维缠结为主要病理特征^[19]。AD 患者临床通常表现为记忆力衰退和进行性认知功能障碍^[20]。研究显示, 在 AD 患者和 AD 模型小鼠脑内聚集的 A β 通过多种信号途径激活 ISR, ISR 激活会抑制一般蛋白翻译, 同时增加应激相关蛋白的表达, 持续激活会促进神经元的凋亡, 最终导致突触缺陷和记忆功能障碍^[21]。Hu 等^[22]发现在侧脑室注射 A β 诱导的 AD 模型大鼠的海马中 p-eIF2 α 水平升高, 参与 mGluR5 依赖性长时程抑制 (long-term depression, LTD), 引起空间学习和记忆障碍。同样地, Oliveira 等^[23]研究发现小鼠侧脑室注射 A β 降低海马树突棘密度, ISR 抑制剂 ISRIB 能够挽救 A β 引起的树突棘密度降低, 并且改善 A β 诱导的突触可塑性下降和认知缺陷。此外, 转基因 AD 小鼠大脑的星形胶质细胞中也存在 ISR 激活和蛋白翻译水平降低, 蛋白合成障碍的星形胶质细胞无法为神经元提供正常的稳态支持, 从而导致神经元功能障碍和退化^[24]。Hayakawa 等^[25]则发现在转

基因 AD 小鼠的海马 DG 区通过病毒转染 GADD34 (p-eIF2 α 磷酸酶) 能够降低 eIF2 α 磷酸化水平和 ATF4 表达, 增强 AD 小鼠的空间记忆能力。虽然也有研究发现抑制 ISR 无法逆转淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 过表达的 J20 小鼠的空间学习和记忆缺陷^[26], 但在此研究中, APP 过表达的 J20 小鼠大脑中并没有观察到 ISR 的激活, 这可能是导致 ISR 抑制剂无法改善小鼠空间学习和记忆缺陷的主要原因。此外评价空间学习和记忆能力的检测方法不够敏感以及小鼠的年龄也可能是导致这一结果的原因。因此, 纠正 ISR 过度激活引起的蛋白翻译紊乱是否可能有助于改善 AD 的认知障碍和记忆缺陷需要更加严谨且深入的研究。

1.2 整合应激反应与缺血性卒中

缺血性卒中 (IS) 是由于脑的供血动脉狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑损伤^[27]。脑血流中断引起的氧气和营养剥夺、氧化应激等因素都会诱导整合应激反应的激活。小鼠心脏骤停再灌注后 10 min, 在大脑中可观察到 p-eIF2 α 水平升高, 并可以检测到细胞色素 C 在神经元中持续存在, 表明持续的 ISR 可能降低了神经元对外界刺激的耐受性^[28]。PERK 被认为是短暂性全脑缺血再灌注后早期 eIF2 α 磷酸化的主要调节因子^[16]。研究发现, 褪黑素治疗能够减弱缺血再灌注大鼠大脑中 PERK 活性, 抑制 p-PERK-p-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路, 降低神经元凋亡水平, 保护大脑免受缺血再灌注损伤^[29]。除 PERK 外, eIF2 α 其他上游蛋白激酶在缺血再灌注后同样会激活 ISR, 例如: Shi 等^[30] 研究表明在小鼠脑缺血再灌注后 GCN2 的表达上调, 术前腹腔注射 GCN2iB 减少 GCN2 表达能够抑制缺血再灌注后脑中 FoxO3a 活性、降低氧化应激和细胞凋亡水平, 从而减轻缺血再灌注损伤。以上研究表明, 脑缺血再灌注后, ISR 能被多种上游激酶激活, 且可能参与神经元丢失和脑损伤。但是 Font-Belmonte 等^[31] 研究发现对短暂性全脑缺血大鼠腹腔注射 p-eIF2 α 磷酸酶抑制剂 Salubrinal 能够通过持续保持 p-eIF2 α 高水平表达, 延长 ISR 反应, 减少大脑神经元凋亡。ISR 在缺血性卒中的发病进程中所表现出的不同作用可能是由 ISR 调节剂的给药时间点以及给药剂量不同所造成。在上述研究中, Shi 等采用造模前预给药, Font-Belmonte 采用造模后给药。由于缺血性卒中发病前后的脑内病理状态不

同, 所以给药时间点的不同会导致上述作用的差异。其次, 两项研究的给药剂量不同也可能是影响药物效果的原因之一。此外, 单侧短暂性脑缺血和全脑短暂性缺血的损伤程度不同, 使得药物作用产生差异。最后, GCN2iB 和 Salubrinal 都并非专一性靶点抑制剂, 它们所作用的其他靶点也可能影响其作用效果。因此, ISR 在缺血再灌注后扮演何种角色还有待进一步研究。

1.3 整合应激反应与创伤性脑损伤

创伤性脑损伤 (TBI) 是外部机械力作用于脑部而引起暂时或永久性脑功能损伤^[32]。TBI 患者存在不同程度的认知、情感和功能障碍^[33]。Frias 等^[34] 研究发现 TBI 诱导的 ISR 会引起树突棘的瞬时增加, 但增加的树突棘无法形成正常的突触连接, 从而导致记忆缺陷。抑制 ISR 逆转了异常的树突棘变化, 改善小鼠的记忆障碍。这表明持续激活的 ISR 与创伤性脑损伤的认知和记忆缺陷密切相关。此外, Krukowski 等^[35] 报道重复性轻度 TBI 小鼠脑内 ISR 持续激活, p-eIF2 α 、ATF4 表达上调, 小鼠冒险行为增加, 在损伤后持续抑制 ISR 能够通过降低前额叶皮层神经元突触过度兴奋挽救小鼠的行为障碍。也有研究发现, 在小鼠 TBI 后连续 14 d 使用 p-eIF2 α 的磷酸酶抑制剂 Salubrinal 能够改善 TBI 引起的神经功能障碍^[36]。这两项研究结果的不同可能与疾病模型以及给药时间的选择有关。重复性轻度脑损伤和闭合性脑损伤这两种模型存在不同的损伤程度以及损伤发展进程, 从而导致 ISR 发挥不同的作用。其次, 损伤后不同时间点给药可能会因为在疾病发展的不同时段存在不同的病理机制从而产生不同的作用效果。最后, ISRIB 和 Salubrinal 存在非特异性作用靶点, 也会影响其作用效果。因此, 此后的研究可以更多地关注在 TBI 的不同时期整合应激反应发挥的作用及机制。

1.4 整合应激反应与肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 是一种严重的神经退行性疾病, 其特征是上、下级运动神经元功能退化。当运动神经元功能退化后导致进行性骨骼肌萎缩, 最终致使患者瘫痪和呼吸衰竭^[37]。目前 ALS 分为家族性和散发性, 家族性 ALS 占总病例的 10%~15%, 大约 70% 的家族性病例在已知的肌萎缩侧索硬化症基因内有突变, 最常见的突变包括 C9orf72、FUS 和 SOD1^[38]。C9orf72 突变后重复扩

增是 ALS 和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)最常见的原因之一, Cheng 等^[39]研究发现在 C9orf72 突变的细胞系中 ISR 信号通路的激活会诱导 C9orf72 重复序列的翻译水平上调。此外, C9orf72 敲除后削弱 eIF2 α 与 eIF2B 之间的相互作用,抑制 eIF2B 的 GDP/GTP 交换功能,从而抑制全局翻译,并且 C9orf72 缺失会引起 eIF2 α 介导的应激颗粒(stress granules, SG)形成增加,导致大鼠大脑皮层、海马的原发性内质网应激水平升高,进一步诱导神经元凋亡^[40]。有研究报道,在 FUS 突变的小鼠大脑中,突变 FUS 的积累能够激活 ISR,并抑制海马神经元和坐骨神经中的局部轴突内蛋白质合成,导致突触功能异常和进行性运动障碍以及认知缺陷^[41]。Ghadge 等^[42]报道在 SOD1 突变新生小鼠中,错误折叠的 SOD1 聚集体激活 ISR,敲低 GADD34(p-eIF2 α 的磷酸酶)的表达水平来延长 ISR,可以使 SOD1 突变小鼠运动神经元死亡减少,星形胶质细胞和小胶质细胞增生减少,小鼠寿命延长。然而在疾病后期,敲低 GADD34 的表达水平并不改变疾病表型。因此,ISR 参与 ALS 小鼠的疾病进程,但是其不同发病原因的 ALS 中的具有不同的作用机制。ISR 在不同发病机制的 ALS 中所调控的独特的分子信号通路还需要更多的研究来阐明。

1.5 整合应激反应与多发性硬化症

多发性硬化症(MS)是一种中枢神经系统自身免疫性疾病,病理特征包括慢性炎症、血脑屏障破坏、髓鞘丢失和神经元损伤。MS 患者具有视力模糊、痉挛、疲劳、执行功能缺陷、认知功能障碍等症^[43]。在对 MS 患者大脑的研究中发现,在病变组织周围 ISR 相关蛋白 ATF4、CHOP 的表达水平上调^[44],在常用的 MS 模型——实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠的病变周围组织中同样检测到 ISR 相关蛋白的表达水平上调^[45]。Chen 等^[46]发现在 EAE 病程早期,p-eIF2 α 的磷酸酶抑制剂 Sephin1 通过延长炎症应激下的整合应激反应保护小鼠的少突胶质细胞、减轻炎症浸润、减少髓鞘丢失和轴突损伤延缓 EAE 症状发作。Sephin1 还能够促进 EAE 小鼠大脑中炎症环境的髓鞘再生,增加少突胶质细胞再髓鞘化和再髓鞘轴突的数量,减缓疾病发展进程^[47]。相反,在 EAE 疾病后期, Sephin1 所维持的

eIF2 α 过度磷酸化进一步上调促凋亡蛋白 CHOP 的表达,从而引起细胞死亡^[46]。除此之外,也有研究发现 PERK 持续激活能够在 EAE 小鼠的恢复阶段增强少突胶质细胞存活和髓鞘再生^[48],且 PERK 杂合突变则会进一步降低铜酮诱导的脱髓鞘病变中再髓鞘化轴突比例和少突胶质细胞数量^[49]。因此,上述研究表明,ISR 参与了慢性炎症诱导的少突胶质细胞死亡和髓鞘丢失。在疾病早期延长 ISR 对 MS 疾病具有延缓和保护作用,在疾病后期 ISR 却可能导致损害作用,在 MS 的不同疾病时相 ISR 发挥的作用需要得到更多的关注。

2 整合应激反应作为中枢神经系统疾病治疗靶点的研究进展

ISR 涉及到多分子的复杂调节网络。虽然到目前为止,尚未有用于临床治疗的 ISR 靶点药物,但是已有许多关于将调节 ISR 的小分子用于治疗中枢神经系统疾病的研究。目前关于调节 ISR 的小分子主要包括整合应激反应抑制剂(ISRIB、PERK 抑制剂等)与整合应激反应激活剂(Salubrinol、Guanabenz、Sephin1 等)。这些化合物目前已被用于多种中枢神经系统疾病的病理和药理研究,未来继续探究这些化合物在不同疾病背景下的调节潜力以及开发其他调节整合应激反应的小分子化合物仍然是很重要的任务。

2.1 ISRIB

ISRIB 是一种具有良好血脑屏障透过性的小分子^[50]。ISRIB 本身不能阻断 eIF2 α 的磷酸化,但是 ISRIB 能够在 p-eIF2 α 存在下增加 eIF2B 的鸟嘌呤核苷酸交换活性,拮抗整合应激反应的激活^[51]。Hosoi 等^[52]发现 β 淀粉样蛋白诱导的神经元细胞死亡能够被 ISRIB 所缓解,但 ISRIB 不影响 HEK293T 细胞系中 β 淀粉样蛋白的产生,可能是通过抑制 ATF4 和 CHOP 的表达来发挥神经保护作用。Bugallo 等^[53]则发现 ISRIB 通过抑制未折叠蛋白反应,减轻内质网应激,提高 SOD1 突变的原代神经元存活率。Krukowski 等^[54]在对老年小鼠的研究中发现,ISRIB 抑制 ISR 能够影响海马神经元内在兴奋性、增加树突棘密度和逆转海马中的 IFN 相关基因表达增加和 T 细胞反应增强,改善衰老相关的空间、工作和情景记忆缺陷。ISRIB 也能够抑制整合应激反应,逆转氧化应激诱导的术后认知障

碍^[11]。也有少量研究发现 ISRIB 在治疗过程中存在不良反应,如在治疗朊病毒感染的老鼠时会使小鼠体重降低,可能是由 ISRIB 的脱靶效应引起的^[50]。这些研究表明整合应激反应对神经元存活和认知功能具有非常重要的作用,ISRIB 抑制整合应激反应,是神经元损伤和认知障碍相关疾病的潜力候选药物。

2.2 PERK 抑制剂

PERK 是未折叠蛋白反应和内质网应激的重要效应因子,同时也是调整合应激反应的重要靶点。PERK 抑制剂通过抑制 PERK 来降低 eIF2 α 的磷酸化水平从而减弱 ISR,被用于多种动物实验。Yi 等^[55]发现 PERK 抑制剂 GSK2606414 阻断 PERK-ATF4-CHOP 通路,降低内质网应激反应水平,改善应激诱导的下丘脑神经元损伤。Dhir 等^[56]则发现 GSK2606414 通过抑制 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路,减轻脑缺血大鼠的神经元损伤,减少脑梗死和脑水肿,改善脑缺血引起的记忆和运动功能障碍。Halliday 等^[50]研究发现长期 GSK2606414 治疗会导致胰腺损伤,并且由于 PERK 抑制会增加胰岛素的分泌,GSK2606414 治疗可能引起低血糖^[57]。PERK 抑制剂是从内质网应激和整合应激反应出发治疗神经系统疾病的神经损伤的重要待开发药物。

2.3 Salubrinal

Salubrinal 是选择性 p-eIF2 α 磷酸酶 GADD34 的抑制剂,通过抑制 p-eIF2 α 的去磷酸化,维持 ISR 的持续激活。Samluk 等^[58]发现整合应激反应参与 Tau 蛋白聚集。长期处于线粒体应激状态下的 HEK293T 细胞,存在 Tau 蛋白聚集增加和 p-eIF2 α 水平降低。Salubrinal 通过激活 ISR 缓解 Tau 蛋白二聚化。Wang 等^[59]研究发现 Salubrinal 治疗能够减轻小鼠 PERK 缺失引起的缺血再灌注后蛋白翻译抑制,并改善神经功能障碍。Salubrinal 治疗还能够通过抑制 TBI 后的内质网应激、自噬和凋亡改善神经功能障碍^[36],而且 Salubrinal 与氧化应激抑制剂联用,能够减少 TBI 后的继发性病变体积、白质损失和氧化 DNA 损伤,减轻运动和认知缺陷^[60]。Zadorozhnyi 等^[61]通过计算机模拟预测 Salubrinal 及其类似物可能诱导胆汁淤积并因此导致肝损伤。因此需要加大药物分子开发或结构改造的研究力度,以发现更有效且不良反应小的治疗药物。

2.4 Guanabenz 及其衍生物

Guanabenz 是一种 α_2 选择性肾上腺素能受体激动剂和 GADD34 功能抑制剂^[62]。Witkamp 等^[63]研究发现,Guanabenz 能够抑制以脑白质营养不良等为病理特征的白质消失病(vanishing white matter, VWM)中的整合应激反应,改善髓鞘损伤和神经功能。最近,Dalla 等^[64]进行了一项 Guanabenz 治疗 ALS 的多中心、随机、双盲实验,发现 Guanabenz 治疗能够减缓 ALS 晚期患者疾病进程、部分改善神经功能。与 Guanabenz 不同,Sephin1 是 Guanabenz 的衍生物,可抑制 p-eIF2 α 的去磷酸化,且不影响 α_2 肾上腺素受体^[65]。有报道发现,Sephin1 能够抑制朊病毒感染的细胞中内质网应激诱导的朊蛋白聚集体积累,且能够延长朊病毒感染小鼠的存活期^[66]。Chen 等^[48]研究发现,在炎症因子 IFN- γ 诱导的 EAE 小鼠模型中,Sephin1 与少突胶质细胞分化增强试剂巴多昔芬联用,通过减少全局蛋白合成和增加成熟少突胶质细胞中 RNA 应激颗粒形成,来增强 IFN- γ 诱导的 ISR,促进炎症环境的髓鞘再生。因此,Guanabenz 和 Sephin1 有潜力成为治疗与整合应激反应相关的中枢神经系统疾病药物,但是其作用机制还需要更多的研究。

3 总结与展望

ISR 在中枢神经系统疾病中的作用具有两面性。由于复杂的病理机制以及不同时间点的损伤环境,ISR 在不同疾病以及同一疾病的不同病理进程中发挥的作用也有所不同。例如在阿尔茨海默病中,慢性激活的 ISR 会引起持续翻译抑制和突触功能障碍,从而导致认知和记忆缺陷^[25]。在多发硬化症中,在疾病早期延长 ISR 能够减轻疾病严重程度,在疾病后期,延长 ISR 则会引起细胞凋亡,加重疾病病理^[46]。因此,在之后的研究中应该侧重于疾病在不同发展进程中 ISR 的作用机制。不同类型细胞中表达不同的功能蛋白,应激条件下 ISR 会影响不同的基因表达,从而影响细胞功能,但是目前关于 ISR 在各种神经细胞如星形胶质细胞、小胶质细胞等细胞中影响细胞的不同功能的研究并不多,只有少数几篇文献关注到 ISR 影响脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下的小胶质细胞分化成不同表型^[67]以及 ISR 参与了氧气-葡萄糖-血清剥夺诱导的脊髓星形胶质细胞凋亡^[68]。因此不同细

胞类型和疾病背景是否影响 ISR 调节的应激基因的表达变化也应该受到更多的关注。

研究 ISR 对中枢神经系统疾病作用的目的是针对 ISR 中关键分子进行药物开发,以抑制或激活 ISR,并为临床治疗中枢神经系统疾病提供新的治疗方向和方法。目前已经发现了许多在中枢神经系统疾病动物模型中表现出治疗效果的化合物,如 ISRIB、Salubrial、Guanabenz 等,但是否可以开发出有效的治疗方法以适当调节 ISR 仍不确定。因此它们的作用机制仍需深入探索,新的化合物仍需进一步开发。本综述对整合应激反应在中枢神经系统疾病的作用的阐述旨在推动疾病的病理机制的研究,找到有效的治疗靶点和药物,从而为中枢神经系统的药物研发提供有意义的参考。

References

- [1] Wu YS, Zhang ZD, Li YM, *et al.* The regulation of integrated stress response signaling pathway on viral infection and viral antagonism[J]. *Front Microbiol*, 2022, **12**: 814635.
- [2] Tian XB, Zhang SL, Zhou LL, *et al.* Targeting the integrated stress response in cancer therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 747837.
- [3] Wek RC, Anthony TG, Staschke KA. Surviving and adapting to stress: translational control and the integrated stress response[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, **39**(4/5/6): 351-373.
- [4] Wek RC. Role of eIF2 α kinases in translational control and adaptation to cellular stress[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, **10**(7): a032870.
- [5] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease[J]. *Science*, 2020, **368**(6489): eaat5314.
- [6] Glock C, Biever A, Tushev G, *et al.* The translome of neuronal cell bodies, dendrites, and axons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(43): e2113929118.
- [7] Vasek MJ, Mueller SM, Fass SB, *et al.* Local translation in microglial processes is required for efficient phagocytosis[J]. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(7): 1185-1195.
- [8] Diaz-Castro B, Robel S, Mishra A. Astrocyte endfeet in brain function and pathology: open questions[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2023, **46**: 101-121.
- [9] Coelho RP, Yuelling LM, Fuss B, *et al.* Neurotrophin-3 targets the translational initiation machinery in oligodendrocytes[J]. *Glia*, 2009, **57**(16): 1754-1764.
- [10] Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, *et al.* Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory[J]. *Neuron*, 2009, **61**(1): 10-26.
- [11] Jiang LH, Dong R, Xu MH, *et al.* Inhibition of the integrated stress response reverses oxidative stress damage-induced post-operative cognitive dysfunction[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, **16**: 992869.
- [12] O'Connor T, Sadleir KR, Maus E, *et al.* Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis[J]. *Neuron*, 2008, **60**(6): 988-1009.
- [13] Lin WS, Bailey SL, Ho H, *et al.* The integrated stress response prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage[J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(2): 448-456.
- [14] Kim HJ, Raphael AR, LaDow ES, *et al.* Therapeutic modulation of eIF2 α phosphorylation rescues TDP-43 toxicity in amyotrophic lateral sclerosis disease models[J]. *Nat Genet*, 2014, **46**(2): 152-160.
- [15] Chou A, Krukowski K, Jopson T, *et al.* Inhibition of the integrated stress response reverses cognitive deficits after traumatic brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, **114**(31): E6420-E6426.
- [16] Zhang GY, Wang XD, Rothermel BA, *et al.* The integrated stress response in ischemic diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(4): 750-757.
- [17] Bond S, Lopez-Lloreda C, Gannon PJ, *et al.* The integrated stress response and phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 α in neurodegeneration[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, **79**(2): 123-143.
- [18] Moon SL, Sonenberg N, Parker R. Neuronal regulation of eIF2 α function in health and neurological disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2018, **24**(6): 575-589.
- [19] Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease: inhibition of amyloid beta and tau tangle formation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **167**: 382-394.
- [20] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nano medicine*, 2019, **14**: 5541-5554.
- [21] Moradi Majd R, Mayeli M, Rahmani F. Pathogenesis and promising therapeutics of Alzheimer disease through eIF2 α pathway and correspondent kinases[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, **35**(8): 1241-1250.
- [22] Hu ZT, Yu PP, Zhang YY, *et al.* Inhibition of the ISR abrogates mGluR5-dependent long-term depression and spatial memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, **12**(1): 96.
- [23] Oliveira MM, Lourenco MV, Longo F, *et al.* Correction of eIF2-dependent defects in brain protein synthesis, synaptic plasticity, and memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Signal*, 2021, **14**(668): eabc5429.
- [24] Tapella L, Dematteis G, Moro M, *et al.* Protein synthesis inhibi-

- tion and loss of homeostatic functions in astrocytes from an Alzheimer's disease mouse model: a role for ER-mitochondria interaction[J]. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(10): 878.
- [25] Hayakawa-Ogura M, Tana, Nakagawa T, *et al*. GADD34 suppresses eIF2 α phosphorylation and improves cognitive function in Alzheimer's disease-model mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, **654**: 112-119.
- [26] Johnson ECB, Kang J. A small molecule targeting protein translation does not rescue spatial learning and memory deficits in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PeerJ*, 2016, **4**: e2565.
- [27] Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies[J]. *Exp Neurol*, 2021, **335**: 113518.
- [28] Page AB, Owen CR, Kumar R, *et al*. Persistent eIF2 α (P) is colocalized with cytoplasmic cytochrome c in vulnerable hippocampal neurons after 4hours of reperfusion following 10-minute complete brain ischemia[J]. *Acta Neuropathol*, 2003, **106**(1): 8-16.
- [29] Lin YW, Chen TY, Hung CY, *et al*. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Med*, 2018, **42**(1): 182-192.
- [30] Shi WZ, Tian Y, Li J. GCN2 suppression attenuates cerebral ischemia in mice by reducing apoptosis and endoplasmic reticulum (ER) stress through the blockage of FoxO3a-regulated ROS production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **516**(1): 285-292.
- [31] Font-Belmonte E, Ugidos IF, Santos-Galdiano M, *et al*. Post-ischemic salubrin administration reduces necroptosis in a rat model of global cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2019, **151**(6): 777-794.
- [32] Jamjoom AAB, Rhodes J, Andrews PJD, *et al*. The synapse in traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2021, **144**(1): 18-31.
- [33] Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, *et al*. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae[J]. *Pituitary*, 2019, **22**(3): 270-282.
- [34] Frias ES, Hoseini MS, Krukowski K, *et al*. Aberrant cortical spine dynamics after concussive injury are reversed by integrated stress response inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, **119**(42): e2209427119.
- [35] Krukowski K, Nolan A, Frias ES, *et al*. Integrated stress response inhibitor reverses sex-dependent behavioral and cell-specific deficits after mild repetitive head trauma[J]. *J Neurotrauma*, 2020, **37**(11): 1370-1380.
- [36] Wang ZF, Gao C, Chen W, *et al*. Salubrin offers neuroprotection through suppressing endoplasmic reticulum stress, autophagy and apoptosis in a mouse traumatic brain injury model[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, **161**: 12-25.
- [37] D'Amico E, Grosso G, Nieves JW, *et al*. Metabolic abnormalities, dietary risk factors and nutritional management in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nutrients*, 2021, **13**(7): 2273.
- [38] Feldman EL, Goutman SA, Petri S, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet*, 2022, **400**(10360): 1363-1380.
- [39] Cheng WW, Wang SP, Mestre AA, *et al*. C9ORF72 GGGGCC repeat-associated non-AUG translation is upregulated by stress through eIF2 α phosphorylation[J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 51.
- [40] Zheng WZ, Wang KX, Wu YC, *et al*. C9orf72 regulates the unfolded protein response and stress granule formation by interacting with eIF2 α [J]. *Theranostics*, 2022, **12**(17): 7289-7306.
- [41] López-Erauskin J, Tadokoro T, Baughn MW, *et al*. ALS/FTD-linked mutation in FUS suppresses intra-axonal protein synthesis and drives disease without nuclear loss-of-function of FUS[J]. *Neuron*, 2020, **106**(2): 354.
- [42] Ghadge GD, Sonobe Y, Camarena A, *et al*. Knockdown of GADD34 in neonatal mutant SOD1 mice ameliorates ALS[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, **136**: 104702.
- [43] Li H, Lian GJ, Wang G, *et al*. A review of possible therapies for multiple sclerosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, **476**(9): 3261-3270.
- [44] Cunnea P, Mhaille AN, McQuaid S, *et al*. Expression profiles of endoplasmic reticulum stress-related molecules in demyelinating lesions and multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2011, **17**(7): 808-818.
- [45] Fhlathartaigh MN, McMahon J, Reynolds R, *et al*. Calreticulin and other components of endoplasmic reticulum stress in rat and human inflammatory demyelination[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, **1**: 37.
- [46] Chen YN, Podojil JR, Kunjamma RB, *et al*. Sephin1, which prolongs the integrated stress response, is a promising therapeutic for multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2019, **142**(2): 344-361.
- [47] Chen YN, Kunjamma RB, Weiner M, *et al*. Prolonging the integrated stress response enhances CNS remyelination in an inflammatory environment[J]. *eLife*, 2021, **10**: e65469.
- [48] Chen YN, Quan SH, Patil V, *et al*. Insights into the mechanism of oligodendrocyte protection and remyelination enhancement by the integrated stress response[J]. *Glia*, 2023, **71**(9): 2180-2195.
- [49] Lin WS, Kemper A, Dupree JL, *et al*. Interferon-gamma inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress[J]. *Brain*, 2006, **129**(Pt 5): 1306-1318.
- [50] Halliday M, Radford H, Sekine Y, *et al*. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(3): e1672.
- [51] Zyryanova AF, Kashiwagi K, Rato C, *et al*. ISRIB blunts the integrated stress response by allosterically antagonising the inhibitory effect of phosphorylated eIF2 on eIF2B[J]. *Mol Cell*,

- 2021, **81**(1): 88-103. e6.
- [52] Hosoi T, Kakimoto M, Tanaka K, *et al.* Unique pharmacological property of ISRIB in inhibition of A β -induced neuronal cell death[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, **131**(4): 292-295.
- [53] Bugallo R, Marlin E, Baltanás A, *et al.* Fine tuning of the unfolded protein response by ISRIB improves neuronal survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(5): 397.
- [54] Krukowski K, Nolan A, Frias ES, *et al.* Small molecule cognitive enhancer reverses age-related memory decline in mice[J]. *eLife*, 2020, **9**: e62048.
- [55] Yi SY, Chen K, Zhang LH, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is involved in stress-induced hypothalamic neuronal injury in rats via the PERK-ATF4-CHOP and IRE1-ASK1-JNK pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 190.
- [56] Dhir N, Jain A, Sharma AR, *et al.* PERK inhibitor, GSK2606414, ameliorates neuropathological damage, memory and motor functional impairments in cerebral ischemia via PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP signaling[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, **38**(4): 1177-1192.
- [57] Kim MJ, Min SH, Shin SY, *et al.* Attenuation of PERK enhances glucose-stimulated insulin secretion in islets[J]. *J Endocrinol*, 2018, **236**(3): 125-136.
- [58] Samluk L, Ostapczuk P, Dziembowska M. Long-term mitochondrial stress induces early steps of Tau aggregation by increasing reactive oxygen species levels and affecting cellular proteostasis[J]. *Mol Biol Cell*, 2022, **33**(8): ar67.
- [59] Wang YC, Li X, Shen YT, *et al.* PERK (protein kinase RNA-like ER kinase) branch of the unfolded protein response confers neuroprotection in ischemic stroke by suppressing protein synthesis[J]. *Stroke*, 2020, **51**(5): 1570-1577.
- [60] Davis CK, Bathula S, Hsu M, *et al.* An antioxidant and anti-ER stress combo therapy decreases inflammation, secondary brain damage and promotes neurological recovery following traumatic brain injury in mice[J]. *J Neurosci*, 2022, **42**(35): 6810-6821.
- [61] Zadorozhnyi PV, Kiselev VV, Kharchenko AV. *In silico* toxicity evaluation of Salubrinal and its analogues[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **155**: 105538.
- [62] Ho KH, Lee YT, Chen PH, *et al.* Guanabenz sensitizes glioblastoma cells to sunitinib by inhibiting GADD34-mediated autophagic signaling[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, **18**(2): 1371-1392.
- [63] Witkamp D, Oudejans E, Hu-A-Ng GV, *et al.* Guanabenz ameliorates disease in vanishing white matter mice in contrast to sephin1[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, **9**(8): 1147-1162.
- [64] Dalla Bella E, Bersano E, Antonini G, *et al.* The unfolded protein response in amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase 2 trial[J]. *Brain*, 2021, **144**(9): 2635-2647.
- [65] Ruiz A, Zuazo J, Ortiz-Sanz C, *et al.* Sephin1 protects neurons against excitotoxicity independently of the integrated stress response[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(17): 6088.
- [66] Thapa S, Abdelaziz DH, Abdulrahman BA, *et al.* Sephin1 reduces prion infection in prion-infected cells and animal model[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, **57**(5): 2206-2219.
- [67] Huang TC, Luo L, Jiang SH, *et al.* Targeting integrated stress response regulates microglial M1/M2 polarization and attenuates neuroinflammation following surgical brain injury in rat[J]. *Cell Signal*, 2021, **85**: 110048.
- [68] Dai B, Yan T, Shen YX, *et al.* Edaravone protects against oxygen-glucose-serum deprivation/restoration-induced apoptosis in spinal cord astrocytes by inhibiting integrated stress response[J]. *Neural Regen Res*, 2017, **12**(2): 283-289.